



Fig. 5. Gene Delivery of Hsp70-antigen Conjugates

Because of the few numbers of APCs in the tissues for administration of DNA vaccines, it is important to deliver Hsp70-antigen conjugates expressed in non-APCs to the cytoplasm of APCs.

びに抗腫瘍効果について検討を行っている。融合タンパク質を用いた検討から有効であった His 融合 Hsp 70 を抗原キャリアとして利用し、さらに遺伝子発現細胞から融合タンパク質を分泌させるために分泌シグナルを組み込むことで、発現タンパク質の細胞外への分泌、並びにマウス投与後の抗腫瘍効果を確認している。

#### 5. おわりに

本稿では、熱ショックタンパク質 Hsp70 を利用した抗原デリバリーシステムに関する最近の報告を紹介した。熱ショックタンパク質は生体由来物質であり、標的細胞の APC に認識されること、さらにはこの細胞を活性化することから、抗腫瘍免疫を目的とした抗原デリバリーシステムとして非常に有望である。様々な利用方法が考えられ、既に患者本人の腫瘍組織から抽出した熱ショックタンパク質-ペプチド複合体をワクチンとして投与する試みなどが検討されている。<sup>20</sup> 今後、体内・細胞内動態のより厳密な制御により、APC へのデリバリーや細胞内での抗原プロセッシング過程の効率化を実現することで、効果的な抗腫瘍免疫を誘導可能な抗原デリバリーシステムが開発されるものと期待する。

#### REFERENCES

- 1) Yamasaki Y., Sumimoto K., Nishikawa M., Yamashita F., Yamaoka K., Hashida M., Takakura Y., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **301**, 467-477 (2002).
- 2) Shakushiro K., Yamasaki Y., Nishikawa M., Takakura Y., *Immunology*, **112**, 211-218 (2004).
- 3) Ikenaga T., Yamasaki Y., Shakushiro K.,

- Nishikawa M., Takakura Y., *Vaccine*, **22**, 2609-2616 (2004).
- 4) Hartl F. U., *Nature*, **381**, 571-579 (1996).
- 5) Zhu X., Zhao X., Burkholder W. F., Gragerov A., Ogata C. M., Gottesman M. E., Hendrickson W. A., *Science*, **272**, 1606-1614 (1996).
- 6) Binder R. J., Han D. K., Srivastava P. K., *Nat. Immunol.*, **1**, 151-155 (2000).
- 7) Delneste Y., Magistrelli G., Gauchat J., Haeuw J., Aubry J., Nakamura K., Kawakami-Honda N., Goetsch L., Sawamura T., Bonnefoy J., Jeannin P., *Immunity*, **17**, 353-362 (2002).
- 8) Srivastava P., *Annu. Rev. Immunol.*, **20**, 395-425 (2002).
- 9) Takemoto S., Nishikawa M., Takakura Y., *Pharm. Res.*, **22**, 419-426 (2005).
- 10) Delneste Y., Magistrelli G., Gauchat J., Haeuw J., Aubry J., Nakamura K., Kawakami-Honda N., Goetsch L., Sawamura T., Bonnefoy J., Jeannin P., *Immunity*, **17**, 353-362 (2002).
- 11) Herz J., Strickland D. K., *J. Clin. Invest.*, **108**, 779-784 (2001).
- 12) Javid B., MacAry P. A., Oehlmann W., Singh M., Lehner P. J., *Biochem. Soc. Trans.*, **32**, 622-625 (2004).
- 13) Flynn G. C., Pohl J., Flocco M. T., Rothman J. E., *Nature*, **353**, 726-730 (1991).
- 14) Moroi Y., Mayhew M., Trcka J., Hoe M. H., Takechi Y., Hartl F. U., Rothman J. E., Houghton A. N., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **97**, 3485-3490 (2000).
- 15) Uono H., Yamano T., Kawabata Y., Ueda M., Yui K., *Int. Immunol.*, **13**, 1233-1242 (2001).
- 16) Boussif O., Lezoualc'h F., Zanta M. A., Mergny M. D., Scherman D., Demeneix B., Behr J. P., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **92**, 7297-7301 (1995).
- 17) Thanaketspaisarn O., Nishikawa M., Yamashita F., Hashida M., *Pharm. Res.*, **22**, 883-891 (2005).
- 18) Kawase A., Kobayashi N., Isaji K., Nishikawa M., Takakura Y., *Int. J. Pharm.*, **293**, 291-301 (2005).
- 19) Kawase A., Isaji K., Yamaoka A., Kobayashi N., Nishikawa M., Takakura Y., *Vaccine*, **24**,

- 5535–5545 (2006).
- 20) Belli F., Testori A., Rivoltini L., Maio M., Andreola G., Sertoli M. R., Gallino G., Piris A., Cattelan A., Lazzari I., Carrabba M., Scita G., Santantonio C., Pilla L., Tragni G., Lombardo C., Arienti F., Marchiano A., Queirolo P., Bertolini F., Cova A., Lamaj E., Ascani L., Camerini R., Corsi M., Cascinelli N., Lewis J. J., Srivastava P., Parmiani G., *J. Clin. Oncol.*, **20**, 4169–4180 (2002).